Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg
Vorstand: Prof. Dr. Hermann Groll

Proteasenwirkung und Gefäßendothel

Inaugural-Dissertation

verfaßt und

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Bayer. Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Rudolf Hadlich
aus Kassel

Würzburg
C. J. Becker Universitäts-Druckerei
1939

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Berichterstatter: Professor Dr. Hermann Groll

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dem Andenken meines Vaters

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549803_0186

Die Wirkung der verdauenden Fermente auf lebendes Gewebe ist schon eingehend aus den verschiedensten Gründen untersucht worden. Am Ende des vorigen und zu Beginn dieses Jahrhunderts erschienen Arbeiten, die sich mit der Einwirkung von Pankreasextrakten, besonders Trypsin, auf die Gewebe befaßten. Die hauptsächlichsten Gründe für die Untersuchungen waren: erstens die akute Pankreasnekrose, die intravitale Selbstverdauung des Pankreas, zu erklären, zweitens die damalige Hypothese, daß die Anaphylaxie nichts anderes sei als eine Art Trypsinvergiftung, indem nämlich bei der Reinjektion das Eiweiß zu giftigen Stoffen abgebaut werden sollte. Drittens war für solche Untersuchungen die Idee von Wichtigkeit, es könnten durch Proteasenwirkung die bösartigen Geschwülste zur Heilung gebracht werden. Bei der enormen Bedeutung der bösartigen Geschwülste ist es ja von vornherein verständlich, daß alle nur möglichen Mittel zu ihrer Heilung versucht wurden und werden. Eine Zusammenstellung von den bis zum Ausbruch des Weltkrieges hauptsächlich angewandten Mitteln zur Heilung bösartiger Tumoren finden wir bei I. W o l f f. Hier lesen wir auch, daß um die Jahrhundertwende Pankreassaft und die im Pankreassaft wirkenden Fermente von vielen zur Behandlung des Carcinoms herangezogen wurden. Damals wurden diese vielfach unzulänglichen und nicht gereinigten Pankreasextrakte und Fermentlösungen oral, subkutan und schließlich auch intravenös gegeben, nach manchen Scheinerfolgen hat man jedoch diese Therapie als ungeeignet wieder verlassen. Bald konnte auch festgestellt werden, daß z. B. das Trypsin nur dann eine Wirkung auf Geschwulstzellen ausübt, wenn es mit diesen in direkte Berührung kommt. Nach solchen Beobachtungen

durfte man nicht mehr erwarten, daß orale, intravenöse oder entfernt von der Geschwulst gegebene subkutane Injektionen eine Wirkung haben könnten. Da es sich bei der angewandten Therapie um die Verabreichung von Eiweißsubstanzen handelte, hätte ja eigentlich von vornherein angenommen werden müssen, daß die Substanzen unter Umständen gar nicht an die Geschwulstzellen herankämen. Es mußten ja diese Eiweißstoffe, ganz gleich, wie sie verabreicht wurden, irgendwie und -wo, wahrscheinlich mehrmals, die Endothelschranken passieren, um auf die Geschwulstzellen wirken zu können. Vor allem mußte die Frage der Permeabilität des Gefäßendothels in Betracht gezogen werden. Nun wissen wir ja aus vielen klassischen Untersuchungen der Physiologie und der Allgemeinen Pathologie, daß unter gewissen Bedingungen die Endothelschranke auch von Eiweißsubstanzen passiert wird.

Es kann natürlich nicht meine Aufgabe sein, die Theorien von der Bildung von Lymphe und Gewebsflüssigkeiten und von ihrer Rückresorption ausführlich zu behandeln. Ich möchte hier nur jene Exsudatbildungen erwähnen, die wir z. B. bei der Entzündung immer wieder beobachten können. Man spricht ja schon von Alters her von der Alteration der Gefäßwand bei der Entzündung. Aber auch heute noch ist es fraglich, wie wir uns diese Alteration wirklich vorzustellen haben und welche Momente bei der Ausschwitzung von Serum und Fibrin gegeben sein müssen, damit der Austritt dieser Eiweißsubstanzen aus dem Gefäßlumen möglich ist. Wir wollen nur einmal betrachten, was Aschoff in der neuesten Auflage seines Lehrbuches über die exsudativen Reizzustände schreibt: „Die exsudativen Reizzustände zerfallen wieder in verschiedene Gruppen, je nach der Art der Blutflüssigkeit, welche austritt. Wie man je nach der Weitmaschigkeit eines Filters bald eine albumin-, bald eine globulin-, bald eine fibrinogenhaltige Lösung durch dasselbe hindurchfiltrieren kann, so läßt auch das Kapillarrohr, je nach der Art des Reizzustandes, bald diese, bald jene Art von Flüssigkeit durch, womit jedesmal in anderer Weise auf die

etwaigen Organismen, oder was es sonst sein mag, eingewirkt wird."

„Wir dürfen also annehmen, daß bei pathologischen Reizzuständen je nach der Stärke der stattgehabten Einwirkung gerade das arterielle Kapillarsystem in seinem Wandgefüge so gelockert wird, daß es bald eine vorwiegend seröse, bald eine vorwiegend fibrinöse Exsudation zustandekommen läßt."

Diese Vorstellung von Aschoff gibt uns also eine ziemlich mechanische Erklärung, insofern das Gefüge der Gefäßwand aufgelockert wird. Wieweit chemisch-physikalische Zustandsänderungen hierbei noch eine Rolle spielen, das sind größtenteils auch heute noch hypothetische Erklärungsversuche, die uns über die Störung der Durchlässigkeit der Kapillaren keinen sicheren Aufschluß geben. Die Einführung neuer Bezeichnungen für eine solche „Gefäßwandalteration" kann uns insofern etwas weiter helfen, als sie unsere Vorstellungen unterstützt. Ich denke hier z. B. an Eppinger, der solche Irritationen als „Störungen der gerichteten Permeabilität" bezeichnet, oder an Schürmann, der den Ausdruck der „Dysorie" geprägt hat.

Wenn nun etwa im Sinne der Dysorie von Schürmann das Serum nach Passieren der Endothelschranke in direkte Berührung mit den Gewebszellen kommt, so entsteht die weitere Frage, welches die Einwirkung auf die Gewebszellen selbst ist. Alle Autoren sind sich darüber einig, daß für die Zelle die Berührung mit dem Serum eine Schädigung bedeutet. Manche Autoren, z. B. Terbrüggen, behaupten, daß dem Serum, bzw. einem thermolabilen Serumkörper, eine giftige Wirkung zukomme. Zur Erklärung der Koagulationsnekrose weist dieser Autor auf eventuelle Fermentwirkungen hin, wobei es sich vielleicht um die direkte Wirkung von Serumfermenten, etwa Trypsin, handeln könnte. In einem Nachtrag zu der erwähnten und in einer späteren Arbeit führt Terbrüggen allerdings aus, daß bei den ersten zur Koagulationsnekrose führenden Prozessen ein echter fermentativer Vorgang nicht vorliegen könne. Terbrüggen sieht die Koagulationsnekrose als einen Schutzvorgang an, verur-

sacht durch einen thermolabilen Körper, der kein Ferment sein soll, indem nämlich durch die Koagulationsnekrose der Gesamtorganismus von den Gefahren, die durch Gewebsverflüssigung entstehen können, verschont bleibe.

Von dem Gedanken ausgehend, daß im Gegensatz zu Terbrüggen andere Autoren doch eine Fermentwirkung annehmen, hat kürzlich Schanz untersucht, ob durch intraarterielle Fermentinjektionen Koagulationsnekrose verursacht werden könne, doch konnten weder bei intravitaler, noch bei supravitaler Fermentinjektion Gerinnungsprozesse im Nierenparenchym erzielt werden. Schanz erklärt das Ausbleiben der Gerinnung entweder damit, daß bei der intravitalen Injektion auf irgendwelche Weise die Fermente schon in der Blutbahn gehemmt oder inaktiviert werden. Als zweite Möglichkeit wird angegeben, daß die Kapillaren der Niere — selbst nach 2stündiger Unterbindung der Nierengefäße — noch völlig intakt und für die Fermente nicht durchgängig waren. Erwähnenswert war bei diesen Versuchen auch noch der mikroskopische Befund. Es zeigte sich nämlich, daß die Endothelien der Nierengefäße von den Fermenten weder verdaut noch angedaut wurden, obwohl bei einigen supravitalen Versuchen durch reichliche Injektion von Fermentlösungen das vorher noch vorhandene Blut aus den Nierengefäßen und -Kapillaren völlig verdrängt worden war. Schanz kommt deshalb zum Schluß, daß seine Versuche die Ansicht von Oppenheimer bestätigen: „...die lebende Zelle aber, und noch mehr natürlich ganze Gewebe und Organe haben einen besonderen Schutz in der Struktur ihrer Oberfläche."

Auch Manstein hat bei Versuchen über die Einwirkung von sauren und alkalischen Lösungen auf Organschnitte und ihre Beziehungen zur Karyolyse festgestellt, daß die Endothelien der Ovar-, Nieren- und Leberkapillaren sowie die Ependymzellen auch bei P_H-Werten zwischen 6 und 8 ihre Struktur kaum veränderten und im Verhältnis zu den anderen Organbestandteilen eine besonders große Widerstandsfähigkeit zeigten.

Es wurde mir daher die Aufgabe gestellt, durch neue Ver-

suche mit Fermentinjektionen in die Gefäße der Kaninchenniere die Untersuchungen von Schanz dahin zu erweitern, daß festgestellt werden sollte, ob und wieweit die Endothelien ihre Unversehrtheit und Undurchgängigkeit gegenüber Fermenten unter wechselnden Bedingungen behalten.

Wir wählten bei allen unseren Versuchen das Ferment Papain in der Konzentration $^1/_{1000}$, das nach den Untersuchungen von Merkle, Groll und Mönninghoff eine morphologisch gut nachweisbare Gewebsauflösung bzw. Verdauung hervorruft. Zunächst gingen wir von dem Gedanken aus, daß bei den Versuchen von Schanz die Unterbindungsdauer der Nierenarterie von 2 Stunden möglicherweise noch nicht genügt hatte, um die Endothelien der Gefäße so weit zu schädigen, daß sie für die Fermentlösung angreifbar oder wenigstens durchgängig wurden. Wir unterbrachen deshalb in Urethannarkose nach Laparotomie die Zirkulation in der linken Nierenarterie durch Abklemmen mit einer nicht quetschenden kleinen Klemme. Erst 6 Stunden nach der Abklemmung wurde die Fermentinjektion vorgenommen, wobei wir, ähnlich wie Schanz in einigen Versuchen, von der Aorta aus unterhalb der beiden Nierenarterien die Fermentlösung dem durch beide Nieren zirkulierenden Blut beimengten. Die Aorta wurde oberhalb der Nierengefäße nicht unterbunden, da sonst die Blutzirkulation gestört gewesen wäre. Dabei konnte makroskopisch weder an der gesunden noch an der unterbundenen Niere eine Veränderung festgestellt werden. Wir dürfen aber annehmen, daß bei der injizierten Menge von 25 ccm $^1/_{1000}$ Papain in physiologischer Kochsalzlösung in beide Nieren eine größere Menge Fermentlösung, vermischt mit Blut, eingedrungen ist. Es konnte auch beobachtet werden, daß in der abgeklemmten Nierenarterie nach Lösung der Klemme das Blut wieder zirkulierte. Erwähnt sei noch, daß die abgeklemmte Niere das schon von allen früheren Untersuchern beobachtete Bild einer blau-roten Verfärbung (Stauungsinfarzierung) durch den noch vorhandenen Kollateralkreislauf aufwies. Beide Nieren wurden nach Beendigung der Injektion entfernt und, damit die verdauende Wirkung des

Papains besser sichtbar würde, eine Stunde in der feuchten Kammer bei 37° aufbewahrt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung ergab sich nun an der gesunden Niere keinerlei morphologische Veränderung. Sämtliche Epithelien, aber auch die Endothelien, zeigten gehörige Färbbarkeit, insbesondere auch der Kerne. Die Glomeruli und teilweise auch die übrigen Kapillaren waren mit roten Blutkörperchen angefüllt.

Auch die infarzierte bzw. gestaute Niere zeigte überall gute Kernfärbbarkeit, wenn auch manche Kerne etwas blasser erschienen. Die Protoplasmakonturen in den Kanälchen waren teilweise unscharf. Auch fanden sich im Lumen vieler Kanälchen fädige Eiweißniederschläge. Ferner waren die Glomeruli strotzend mit Blut gefüllt, auch die übrigen Kapillaren größtenteils gestaut, weiterhin die einzelnen Kanälchen etwas auseinandergedrängt, doch sind das offenbar Veränderungen, die nicht auf die Fermentwirkung, sondern auf die Stauung zurückzuführen sind.

Dieser Versuch hat also ergeben, daß trotz der 6 stündigen Abklemmung der Nierenarterie keine verdauende Wirkung des Ferments erzielt wurde.

Wir gingen deshalb dazu über, die Fermentwirkung ohne Blutbeimengung zu untersuchen, und zwar haben wir zunächst einmal, ähnlich wie früher Schanz, direkt in die Nierenarterie (links) Papainlösung (12 ccm) unmittelbar nach dem Tode injiziert. Makroskopisch konnte die gute Füllung der Nierengefäße deutlich an dem fleckigen Abblassen der Niere und dem Abfließen des Blutes aus der Nierenvene beobachtet werden. Anschließend wurde die Niere eine Stunde in der feuchten Kammer bei 37° aufbewahrt.

Mikroskopisch ergab sich, ähnlich wie bei der sogenannten gestauten Infarktniere, ein mäßiges Ödem des Gewebes und vielleicht da und dort eine geringe Herabsetzung der Kernfärbbarkeit sowie Erweiterung der Kanälchen mit Eiweißinhalt. Auch hier blieben in den Glomerulis noch Blutkörperchen zurück, nicht dagegen in den übrigen Kapillaren. Die Glomerulus- und auch die Endothel- und Bindegewebskerne

waren überall deutlich gefärbt, es ließ sich weder an den Kanälchen noch an dem übrigen Gewebe eine Verdauung durch Papain erkennen.

Ganz den gleichen Versuch führten wir an der rechten Niere desselben Kaninchens durch, nachdem diese Niere 6 Stunden in der feuchten Kammer bei 37° aufbewahrt worden war. Auch hier ließ sich die Injektion sehr gut durchführen. Die histologische Untersuchung ergab ebensowenig wie an der frischen Niere irgendwelche deutlichen Gewebsveränderungen.

Es hatte sich also auch bei direkter Injektion der Fermentlösung in die Nierenarterie kein Anhalt ergeben, daß die Lösung unmittelbar nach dem Tode die Endothelien schädigen könnte und nach Eindringen ins Gewebe dieses verdaute. Ebensowenig hatte das 6 stündige postmortale Aufbewahren bei 37° eine Verstärkung der Durchlässigkeit und Endothelangreifbarkeit bewirkt.

Ein ebenso negatives Resultat erbrachte bei einem weiteren Tier die direkte Fermentinjektion in die linke Nierenarterie, wobei zum Unterschied vom vorhergehenden Versuch geprüft werden sollte, ob durch 6 stündiges Abklemmen der Nierenarterie die Endothelien durchlässig und für das Ferment angreifbar würden. Das histologische Bild glich weitgehend dem der rechten Niere des ersten Versuches. An einigen wenigen Tubulis contortis und Übergangsstücken war zwar die Kernfärbung herabgesetzt und in manchen Zellen nicht mehr ausführbar, doch sind diese minimalen Schädigungen sicher nicht die Folgen der Fermentinjektion, sondern der durch die Arterienabklemmung gesetzten Zirkulationsstörung.

Ganz anders war dagegen das histologische Bild der rechten Niere. Hier wurde nämlich das Ferment nicht in physiologischer Kochsalzlösung, sondern in isotonischer Phosphat-Pufferlösung (P_H 8) gelöst. Bei diesem Versuch wurde allerdings wegen eines technischen Fehlers nicht die ganze Niere von der Injektion betroffen, sondern im wesentlichen nur das Hilusgebiet, was an der makroskopisch sichtbaren Aufhellung dieser Gegend zu erkennen war.

Bei der mikroskopischen Untersuchung unterschieden sich nun diese mit Fermentlösung injizierten Partien sehr wesentlich von den nicht injizierten. Während die von der Lösung offenbar nicht betroffenen Teile der Niere ein völlig normales Bild boten, hatte die ½ stündige Aufbewahrung bei 37° bereits genügt, um eine deutliche Verdauung der Tubuli contorti in der Nähe des Hilus hervorzurufen. In diesem Gebiet waren nämlich die Kerne der Haupt- und Übergangsstücke fast ausnahmslos nicht mehr färbbar. Die einzelnen Kanälchen konnten zwar in ihrem ungefähren Querschnitt noch erkannt werden, aber gegen das Lumen zu waren fast keine Konturen der Zellen mehr feststellbar, und das ganze Kanälchen bildete nur eine blaß-bläulich-rosa gefärbte, sich auflösende, teilweise schollige, krümelige Eiweißmasse. Im Gegensatz zu dieser mangelnden Kernfärbung zeigten sich die Zellkerne des Bindegewebes gut färbbar, so daß durch diese gute Darstellung die Basalmembranen und damit die äußeren Konturen der Kanälchen noch deutlich erkennbar waren. Auch die Endothelkerne sowie die Kerne der Glomeruli hatten an ihrer Färbbarkeit nichts eingebüßt. Bei den Zwischen- und Schaltstücken fand sich manchmal eine den halben Kanälchenumfang betreffende Andauung mit Kernlosigkeit, im allgemeinen waren die Epithelien der Zwischen- und Schaltstücke noch gut färbbar, besonders auch hinsichtlich ihrer Kerne.

Während also bisher alle Versuche dargetan hatten, daß weder die Endothelien selbst verdaut worden waren, noch das Ferment aus den Gefäßen heraustretend das übrige Parenchym hätte angreifen können, war im Gegensatz hierzu bei diesem Versuch eine einwandfreie Verdauung, vor allem der Haupt- und Übergangsstücke, erkennbar. Aus diesem positiven Verdauungsbefund mußte ohne weiteres der Schluß gezogen werden, daß der Phosphatzusatz zum Erfolg der Papainverdauung beigetragen hatte. Auf zweierlei Weise konnte man sich die Wirkung des Phosphatzusatzes erklären.

Zunächst mußte man daran denken, daß die Verdauung nur wegen der durch das Phosphat $P_H 8$ bewirkten Reaktions-

änderung erfolgreich wurde. Groll und seine Schüler hatten ja zeigen können, daß für die Papainwirkung auf native Gewebsschnitte neben einem Optimum bei $P_H 5$ (Verdauungsgerinnung) noch ein Optimum bei $P_H 8$ (fädige Verdauung) besteht. Diese Arbeiten hatten aber anderseits ergeben, daß auch bei schwach saurer Reaktion, nämlich bis zu $P_H 6$, eine Gewebsverdauung beobachtet werden konnte. Im übrigen mußte ja nach den Untersuchungen von Moos und Borger in der Infarktniere eine alkalische oder nahezu alkalische Reaktion erwartet werden. Schon dies spricht dafür, daß die Reaktionsänderung zum mindesten nicht die alleinige Ursache für die im Versuch erzielte Verdauung sein kann.

Eine zweite Möglichkeit war die, daß die Phosphatlösung als solche zur Endothelschädigung geführt hatte. Daß die verwendete Phosphatlösung auf lebende Zellen trotz ihrer Isotonie schädlich wirkt, hatte Groll schon in früheren Versuchen durch Messung der Sauerstoffzehrung (nach Warburg) feststellen können. Durch die Wirkung der Phosphatlösung sistierte nämlich die Gewebsatmung völlig, weil offenbar das Gewebe abstarb. Es lag daher der Schluß sehr nahe, daß offenbar nicht die oben erwähnte alkalische Reaktionsänderung, sondern die durch das Phosphat bei der Injektion hervorgerufene Schädigung der (noch überlebenden, supravitalen) Endothelien deren Durchlässigkeit verursachte und damit zur Verdauung der besonders empfindlichen Haupt- und Übergangsstücke geführt hatte.

Wir versuchten, diesen Schluß noch durch weitere Experimente zu erhärten. Zunächst einmal injizierten wir Phosphatlösung $P_H 8$ in die Nierenarterie eines frisch getöteten Kaninchens. Der Versuch verlief negativ. Es trat keine Verdauung wie bei Phosphat-Papainlösung auf, also hatte die alkalische Reaktion allein nicht in dem Phosphat-Papainversuch die Verdauung bewirkt.

Das wurde auch durch den folgenden Versuch bestätigt. Wir injizierten einem Kaninchen ¼ Stunde post mortem in die linke Nierenarterie 15 ccm Glykokoll($P_H 8$)+NaCl+Papain, in die rechte Nierenaterie 18 ccm Phosphat ($P_H 8$)+

aqua dest.+Papain. Beide Nieren wurden gut von der Injektionsflüssigkeit durchspült, was sich an ihrer Aufhellung zeigte. Im mikroskopischen Präparat konnten wir nun einen sehr großen Unterschied zwischen beiden Nieren feststellen. Während sich an der mit Glykokoll injizierten Niere außer einer Quellung des Parenchyms keine Veränderung zeigte, war an der Phosphatniere erhebliche Gewebsverdauung zu beobachten. Auch in diesem Fall waren die Tubuli contorti sowie die Haupt- und Übergangsstücke am stärksten betroffen, deren Kerne größtenteils ihre Färbbarkeit völlig eingebüßt hatten. Diesmal hatten also bei demselben Versuchstier zwei Lösungen mit gleichem P_H-Wert völlig verschiedene Wirkung gehabt.

Wir wiederholten den Glykokoll-NaCl-Papainversuch bei einem anderen Kaninchen, dem wir die Lösung erst 7 Stunden post mortem einspritzten. Wir durchspülten dabei die rechte Niere, die sich allmählich völlig aufhellte, mit 30 ccm.

Man hätte vielleicht erwarten können, daß bei diesem 7 Stunden in der Wärme aufbewahrten Tier die Endothelien durch autolytische Vorgänge so stark geschädigt waren, daß sie die Lösung passieren ließen, aber histologisch war außer dem auch sonst als Injektionsfolge gefundenen Quellungsödem des Parenchyms keine deutliche Veränderung festzustellen.

Als Kontrolle mußte natürlich noch geprüft werden, ob die Glykokoll-Papainlösung eine gewebsverdauende Wirkung besaß: native Gewebsschnitte wurden in gleicher Weise wie durch Phosphat-Papainlösung in vitro verdaut, bei $P_H 8$ fädig, bei $P_H 5$ unter dem histologischen Bild der „Verdauungsgerinnung“ (Groll).

Da also die Injektion von Phosphat-Papain zur Gewebsverdauung führte, die Injektion von Phosphatpuffer allein aber ebensowenig wie die Injektion von Glykokoll-Papain, so muß aus den vorstehenden Versuchen der Schluß gezogen werden, daß bei der Phosphat-Papaininjektion durch das Phosphat die Endothelien der Nierenkapillaren für das Ferment durchlässig wurden (offenbar geschädigt wurden), denn

das Papain konnte nach Passieren der Endothelschranke auf die Kanälchenepithelien seine verdauende Wirkung ausüben, obwohl die Endothelien selbst nicht verdaut wurden.

Wir dachten weiterhin daran, auf andere Weise die Durchlässigkeit der Kapillaren zu erzwingen, und zwar dadurch, daß wir beim Einspritzen die Nierenvene abklemmten, um so die Flüssigkeit in den Gefäßröhren unter höherem Druck zu halten: dadurch war es vielleicht möglich, durch Erweiterung der sogenannten Stomata oder durch grob mechanische Zerreißung ein Eindringen der Injektionsflüssigkeit ins Gewebe zu erzielen. Einen geringen Grad von Verdauung konnten wir dabei feststellen, doch war sie beiweitem nicht so ausgeprägt wie bei Phosphat-Fermentinjektion.

Um eine kadaveröse Schädigung der Endothelien nach Möglichkeit hervorzurufen, ließen wir ein weiteres Kaninchen post mortem 7 Stunden lang in einem überheizten Raum liegen, so daß seine Körpertemperatur nicht wesentlich herabgesetzt wurde. Wir injizierten dann in die linke Niere Papain in physiologischer Kochsalzlösung, wobei wieder die Nierenvene abgeklemmt wurde. Die rechte Niere wurde zu Kontrollzwecken unverändert gelassen. Dann nahmen wir beide Nieren heraus und legten sie ½ Stunde in die feuchte Kammer bei 37°.

Histologisch ließ sich an der linken Niere eine Verdauung nachweisen, ähnlich wie bei der Phosphat-Fermentinjektion. Sie war zwar nicht so stark, aber immerhin etwas stärker als bei dem vorher beschriebenen Versuch an einer supravitalen Niere.

Um die kadaveröse Schädigung noch zu verstärken, nahmen wir bei dem nächsten Tier die NaCl-Papaininjektion erst vor, nachdem es post mortem 15 Stunden in der Wärme gelegen hatte. Obwohl das gute Eindringen der Flüssigkeit deutlich zu erkennen war, konnten wir mikroskopisch keine stärkere Gewebsveränderung beobachten, als bei dem vorausgegangenen Versuch.

Während wir bei den bisherigen Experimenten das Papain stets in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst hatten, verwendeten wir bei einem weiteren Versuch eine Papainlösung

in aqua dest., da wir von dem destillierten Wasser eine eventuelle osmotische Schädigung des Endothels erwarteten. Wir injizierten in die linke Nierenarterie ½ Stunde post mortem unter Druck — also nach Abklemmen der Nierenvene — 20 ccm der obengenannten Lösung.

Bei der rechten Niere wurde der Versuch der Endothelschädigung dadurch noch verstärkt, daß wir die Niere erst mit 20 ccm aqua dest. unter Druck durchspülten, worauf noch 10 ccm Papain+aqua dest. nachgespritzt wurden. Beide Nieren wurden dann ebenfalls ½ Stunde in der feuchten Kammer bei 37° aufbewahrt.

Makroskopisch war das sehr gute Eindringen der Injektionsflüssigkeit in beide Nieren durch die pralle Füllung erkennbar.

Mikroskopisch zeigte sich bei beiden Nieren etwa gleichmäßig eine deutliche Andauung des Gewebes, welche — zum Vergleich — etwas stärker war, als bei der mit NaCl-Papain unter Druck injizierten frischen Niere.

———

Abgesehen von dem ersten Versuch, bei dem wir dem lebenden Tier die Fermentlösung in die Aorta injizierten, waren bei allen übrigen die Nierengefäße und Kapillaren nur mit Fermentlösung gefüllt, da die injizierte Flüssigkeitsmenge immer so reichlich war, daß alles Blut ausgespült sein mußte. Dies gilt jedenfalls für die durchgängigen Gefäße und Kapillaren. In den Glomerulis fanden sich allerdings noch vielfach Blutkörperchen. Offenbar ist es nicht so leicht, die Glomeruli zu durchspülen, was bei ihrem eigenartig verschlungenen Bau ohne weiteres erklärlich ist. Man kann aber auch daran denken, daß die Injektionsflüssigkeit andere leichtere Wege vorfindet, etwa Kollateralen oder die arteriovenösen Anastomosen C l a r a ' s. Es würde zu weit führen, hierauf näher einzugehen, jedenfalls waren bei unseren Versuchen ausgedehnte Kapillargebiete nur mit Fermentlösung gefüllt.

Die erste Annahme von S c h a n z, daß das Ferment durch das Blut inaktiviert oder gehemmt wird, ist daher in unseren

post mortem ausgeführten Versuchen sicher unzutreffend. Es handelt sich vielmehr um eine irgendwie bedingte Widerstandsfähigkeit und Undurchlässigkeit der Kapillarendothelien.

Diese Resistenz gegenüber Fermentlösungen besteht nach den Ergebnissen unserer Versuche nicht nur bei der lebenden oder überlebenden Endothelzelle, sondern sie erhält sich auch noch lange Zeit, nachdem die Endothelzellen aus ihren normalen Lebensbedingungen ausgeschaltet wurden. So blieb die Undurchlässigkeit auch nach 6 stündiger Unterbindung der Nierenarterie oder nach 6stündiger postmortaler Autolyse der Niere vollkommen erhalten. Nur durch grob mechanische bzw. chemisch-physikalische Eingriffe — die etwaigen intravitalen Zustandsänderungen sicher nicht entsprechen — konnte eine Durchlässigkeit der Kapillaren erzielt werden. So gelang es in geringem Grade durch Anwendung von erhöhtem Druck (also wohl durch mechanische Zerreißung), die Fermentlösung an das Parenchym heranzubringen und stellenweise Andauung der Epithelien hervorzurufen. Der gleiche Erfolg konnte auch durch osmotische Schädigung (aqua dest.) erreicht werden. In beiden Fällen war die Gewebsverdauung bei der frisch dem Körper entnommenen Niere geringer, als wenn zu der mechanischen und osmotischen auch noch eine Schädigung durch postmortale Autolyse hinzukam. Die stärkste Durchlässigkeit bewirkte offenbar durch chemische Schädigung die Phosphat-Pufferlösung ($P_H 8$).

Zusammenfassung.

Bei unseren Versuchen haben wir die hohe Resistenz des Endothels gegenüber Papain bestätigt gefunden.

Die Papainwirkung war sicher nicht durch Blut oder Serum „gehemmt", da die supravitalen und postmortalen Injektionen zur vollständigen Blutfreiheit zumindest weiter Kapillarbezirke der Niere führten.

Das Endothel bleibt undurchlässig für Fermente und wird nicht verdaut trotz 6stündiger Stauungsinfarzierung oder 6—7stündiger Schädigung durch beginnende Autolyse nach dem Tode des Tieres.

Eine Endotheldurchlässigkeit für Fermente kann also frühestens erst nach über 7 Stunden eintreten.

Eine Durchlässigkeit geringen Grades kann allerdings erzielt werden durch mechanische Zerreißung (Druck) und durch osmotische Schädigung (aqua dest.), wobei kadaveröse Autolyse den Durchtritt begünstigt.

Sehr wirkungsvoll ist dagegen isotonische Phosphat-Pufferlösung ($P_H 8$), durch die eine starke Durchlässigkeit für Papain bewirkt wird.

Unter der allerdings noch hypothetischen Annahme, daß beim Infarkt für das Eintreten der Koagulationsnekrose Fermentwirkungen eine Rolle spielen, gibt die in unseren Versuchen erwiesene hohe, auch post mortem lange bestehen bleibende Widerstandsfähigkeit der Endothelien die Erklärung dafür, daß die „primäre Nekrose" (Schnappauf) erst nach 7 Stunden morphologisch sichtbar wird, denn vorher können die in der Blutflüssigkeit enthaltenen Fermente die Kapillarwand nicht durchdringen und nicht zu den Parenchymzellen gelangen (Dysorie Schürmann's).

Literatur.

Aschoff: Lehrbuch der patholog. Anatomie. S. 483.

Borger, Peters u. Kurz: Hoppe-Seylers Zeitschr. B. 217. 1933.

Clara: Münchener Med. Wochenschrift. B. 1. 1937.

— Münchener Med. Wochenschrift. 1938.

Eppinger: zit. bei Müller, Frankf. Ztschr. f. Pathol. B. 22, H. 3. 1938.

Groll: Ziegler's Beiträge. B. 93, H. 3. 1934.

— Zeitschr. f. d. ges. experimentelle Medizin. B. 101, H. 4. 1937.

Manstein: Virchows Archiv. B. 294, H. 1.

Merkle: Ziegler's Beitr. B. 92, H. 3. 1934.

Mönninghoff: Ziegler's Beitr. B. 102, H. 1. 1938.

Moos: Virchows Archiv. B. 195. 1909.

Müller: Frankf. Zeitschr. f. Pathol. B. 22, H. 3. 1938.

Oppenheimer: Supplement, Lieferung 6. 1936.

Schanz: Inauguraldissertation (noch nicht veröffentlicht). Würzburg 1938.

Schnappauf: Ziegler's Beitr. B. 79. 1928.

Schürmann: Virchows Archiv. B. 291. 1933.

— Verh. dtsch. pathol. Ges. B. 27. 1934.

— Verh. dtsch. pathol. Ges. B. 29. 1936.

Terbrüggen: Ziegler's Beitr. B. 98. 1937.

— Klin. Wochenschrift 1937, S. 285.

Wolff: Lehre von der Krebskrankheit, 3. Teil.

Nach Beendigung der Abhandlung möchte ich Herrn Professor Dr. Groll für die Überlassung des Themas und vor allem für seine wertvollen Anregungen, Ratschläge und freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit aufrichtig danken.

Ich versichere hiermit ehrenwörtlich, daß ich vorliegende Arbeit ohne andere Hilfsmittel als die hier angegebenen selbständig verfaßt habe.

Rudolf Hadlich.

Lebenslauf.

Am 31. August 1904 wurde ich in Kassel als Sohn des Geh. Sanitätsrats Dr. Hermann Hadlich und seiner Ehefrau Ida, geb. Lymann, geboren. Nach dem Besuch der Vorschule in Freiburg im Breisgau und Kassel kam ich auf das Friedrichs-Gymnasium in Kassel, wo ich im März 1925 die Reifeprüfung ablegte. Dann studierte ich Medizin an den Universitäten Greifswald, Marburg und Würzburg. Hier bestand ich im Sommer 1937 das medizinische Staatsexamen.

Ab 1. Juli 1937 war ich 9 Monate in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus in Würzburg tätig, anschließend 3 Monate in der Medizinischen Poliklinik in Würzburg.

Nach meiner Approbation war ich 4 Monate Arzt beim Reichsarbeitsdienst.

Würzburg, im März 1939.

Rudolf Hadlich.